

#2 #4  
IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

Akira NISHIYAMA et al.

Serial No. 09/990,389

Filed November 23, 2001



: Confirmation No. 2862

: Docket No. 2001\_1748A

: Group Art Unit 1623

PHENOXYPROPYLAMINE COMPOUNDS

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Assistant Commissioner for Patents,  
Washington, DC 20231

Sir:

Applicants in the above-entitled application hereby claim priority under the International Convention of Japanese Patent Application No. 11-142750, filed May 24, 1999, Japanese Patent Application No. 11-166160, filed June 14, 1999, Japanese Patent Application No. 11-277384, filed September 29, 1999, and Japanese Patent Application No. 2000-018080, filed January 25, 2000, as acknowledged in the Declaration of this application.

Certified copies of said Japanese Patent Applications are submitted herewith.

Respectfully submitted,

Akira NISHIYAMA et al.

By

Michael R. Davis

Registration No. 25,134

Attorney for Applicants

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED  
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE  
FEES FOR THIS PAPER TO DEPOSIT  
ACCOUNT NO. 23-0975

MRD/aeH  
Washington, D.C. 20006-1021  
Telephone (202) 721-8200  
Facsimile (202) 721-8250  
February 11, 2002

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

FEB 11 2002

1999年 5月24日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第142750号

出願人

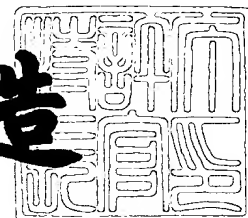
Applicant(s):

三菱ウェルファーマ株式会社

2001年12月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3106272

【書類名】 特許願

【整理番号】 F3207

【提出日】 平成11年 5月24日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D 401/12

C07D 403/12

A61K 31/445

A61K 31/535

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社  
創薬研究所内

【氏名】 坊ヶ内 昌宏

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府枚方市招提大谷二丁目 2 5 番 1 号 吉富製薬株式会社  
創薬研究所内

【氏名】 黒板 孝信

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社  
創薬研究所内

【氏名】 西山 朗

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社  
創薬研究所内

【氏名】 神崎 康治

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田三丁目 7 番 2 5 号 吉富製薬株式会社  
創薬研究所内

【氏名】 森尾 保徳

【特許出願人】

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 吉富製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100066304

【弁理士】

【氏名又は名称】 高宮城 勝

【電話番号】 06-6201-1908

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013114

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000146

【プルーフの要否】 要

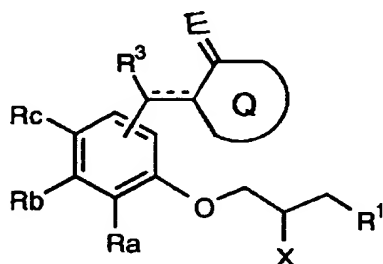
【書類名】 明細書

【発明の名称】 フェノキシプロピルアミン化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



により表されるフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、各記号の定義は次の通りである。

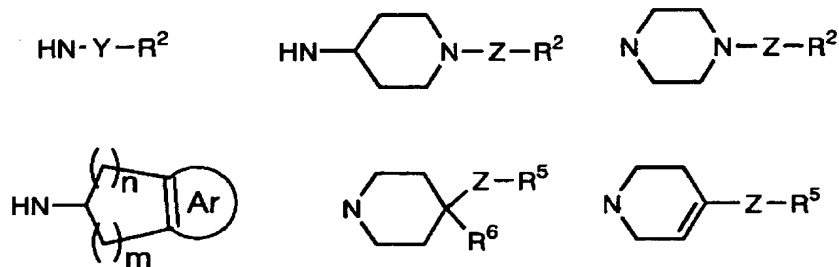
実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。

E は酸素原子または硫黄原子を示す。

X は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数 1～8 個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

R<sup>1</sup> は、次の式で表される基を示す。

【化 2】



(式中、Y は、置換基を有していてもよい炭素数 3～8 個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数 1～8 個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Arは、置換基を有していてもよいアリール基を示す。

R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

R<sup>5</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

Zは、存在しないか、またはCH<sub>2</sub>を示す。

R<sup>6</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数1～8個のアルコキシ基を示す。  
。)

R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲン原子を示す。

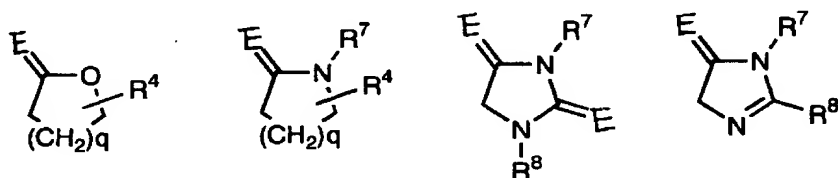
Qは、環中に1～2個の窒素原子または酸素原子を有する4～7員の複素環を示す。

Ra, Rb, Rcは同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

【請求項2】 一般式(I)において、各記号の定義が次の通りである請求項1記載のフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

Qは、次の式で表される基を示す。

【化3】



(式中、Eは酸素原子または硫黄原子を示す。qは0、1、2または3を示す。

R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラルキル基を示す。)

その他の記号の定義は請求項1の通りである。

【請求項 3】 一般式 (I) において、各記号の定義が次の通りである請求項 1 記載のフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

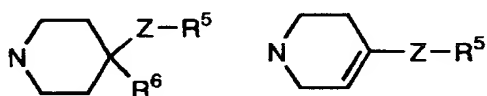
実線と点線で表される結合は二重結合を示す。

E は酸素原子を示す。

X はヒドロキシ基を示す。

$R^1$  は、次の式で表される基を示す。

【化 4】

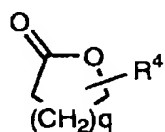


(式中、 $R^5$  は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。  
Z は存在しない。 $R^6$  は水素を示す。)

$R^3$  は水素原子または炭素数 1～4 個のアルキル基を示す。

Q は、次の式で表される基を示す。

【化 5】



(式中、q は 1 を示す。 $R^4$  は、水素原子、炭素数 1～4 個のアルキル基を示す。)

R a, R b, R c はいずれも水素原子を示す。

【請求項 4】

(S) - 5 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 1, 3 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピ

ペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

(R) -  $\alpha$  - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

$\alpha$  - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル) ピペリジノ) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (3, 4-ジメチルフェニル) ピペリジノ) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) ピペリジノ) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジノ) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-1-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\delta$ -バレロラクトン、

(S) -  $\alpha$  - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -バレロラクトン、

(S) - 3 - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 2-ピロリドン、

(R) - 3 - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 2-ピロリドン、

(S) - 3 - (2 - (2-ヒドロキシ-3 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 1-メチル-2-ピロリドン、および

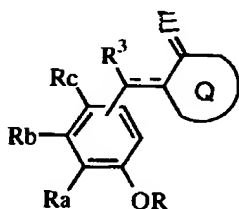
(S)- $\alpha$ -(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトンから選ばれる請求項1記載のフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【請求項5】 請求項1記載の化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物から成る医薬。

【請求項6】 ヒトを含む哺乳動物のうつ症状を改善するうつ病治療薬である請求項5記載の医薬。

【請求項7】 一般式 (II)

【化6】



により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、各記号の定義は次の通りである。

Rは水素、炭素数1～4のアルキル、アリルまたは2, 3-エポキシプロパン-1-イルを示す。

実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。

Eは酸素原子または硫黄原子を示す。

R<sup>3</sup>は水素原子、炭素数1～18個のアルキル基またはハロゲン原子を示す。

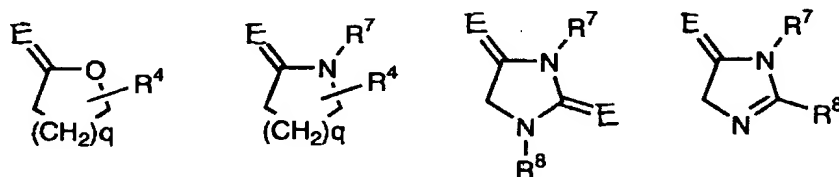
Qは、環中に1～2個の窒素原子または酸素原子を有する4～7員の複素環を示す。

Ra, Rb, Rcは同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数1～18個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

【請求項 8】 一般式 (II) において、各記号の定義が次の通りである請求項 7 記載の化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

Q は、次の式で表される基を示す。

【化 7】



(式中、E は酸素原子または硫黄原子を示す。q は 0、1、2 または 3 を示す。  
R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> は、同一または異なって、水素原子、炭素数 1 ～ 18 個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラールキル基を示す。)

その他の記号の定義は請求項 7 の通りである。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 神経伝達に作用する化合物に関する。詳しくは、本発明は中枢神経系における 5-ヒドロキシトリプタミン 1A (5-HT<sub>1A</sub>) 受容体を選択的なアフィニティーを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ 5-HT の取込みを阻害する活性を有する医薬として有用な新規なフェノキシプロピルアミン誘導体、および当該化合物を含有するうつ病等の治療薬に関する。5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) は「セロトニン」としても知られている。

【0002】

【従来の技術】

5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してアンタゴニスト活性を示し、同時に 5-HT の再取り込みを阻害する活性を有する化合物として、たとえば 1-(4-インドリルオキシ)-3-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピペリジン-1-イ

ル) - 2 - プロパノール誘導体 (EP 0722941)、4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (6 - メチルアミノインダン - 1 - イルメチル) ピペリジン誘導体 (WO 95/33721)、3, 6 - ジヒドロ - N - メチル - N - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 4 - (1 - ナフタレニル) - 1 - (2H) ピリジンプロパンアミン誘導体 (米国特許第 5472966)、3 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] チアゾール誘導体 (WO 97/02269)、S - (-) - N - (2 - (3 - (2 - ナフチル) ピロリジノ) エチル) - N - (2 - ピリジル) シクロヘキサンカルボキシアミド誘導体 (WO 97/40038)、(R) - 3 - (N - シクロペンチル - N - n - プロピルアミノ) - 8 - フルオロ - 5 - N - メチルカルバモイル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1 - ベンゾピラン誘導体 (WO 96/33710)、3 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンジリデン) - 1, 3 - ジヒドロインドール - 2 - オン誘導体 (WO 97/36867)、1 - (4 - インドリルオキシ) - 3 - [4 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ナフチル) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 2 - オール誘導体 (WO 97/48698) などが知られている。

## 【0003】

また、特開昭 62-116557 号公報には、セロトニン受容体およびムスカリン様アセチルコリン受容体に対する結合能を有し、老年痴呆、アルツハイマー病、脳血管性痴呆などの治療に用いられる 2 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (2 - オキソ - 4 - ピロリジニルメチル) フェノキシ] - 3 - (4 - ジフェニルメチル - ピペラジン - 1 - イル) プロパンなどの置換ベンジルラクタム類が開示されている。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

様々な中枢神経系疾患、たとえば、うつ病、不安症等には神経伝達物質ノルアドレナリン (NA) および 5 - ヒドロキシトリプタミン (5-HT) の障害が原因と考えられる。すなわち、5-HT 神経伝達の促進は主としてうつ気分および不安に影響し、一方ノルアドレナリン神経伝達の促進は、うつ状態の患者に起こる遅滞症状に影響するものと思われる。うつ病の処置に最も頻繁に使用されるイ

ミプラミン、デシプラミン等の薬剤は、これらの一方、または両者の神経伝達の改善によって作用するものと考えられている。

5-HTの活性は、多くの異なるタイプの精神障害に関与していると考えられる。さらに、5-HTは様々な状態、たとえば摂食障害、胃腸障害、心脈管系調節および性的行動にも関係づけられてきた。しかしながら、イミプラミン、デシプラミン等の従来の抗うつ薬は、抗うつ効果発現に3~4週間あるいはそれ以上の長い時間が掛かることが欠点であり、臨床上支障をきたしている。

【0005】

これまで、抗うつ薬の効果発現を早めること、あるいは有効率を向上させることを目的に、各種薬剤の併用が検討されてきた (Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 57; Supplement 7; pp 25-31)。その中で、選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) に5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストのピンドロールを併用すると、臨床効果発現は著明に短縮されることが報告された (Journal of Clinical Psychopharmacology, Vol. 17, No. 6, pp. 446-450)。一方、脳内での5-HT放出量は、SSRI単独ではあまり増加しないが、5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストを併用すると顕著に増加することが判っている (Neurochemical Research, Vol. 21, No. 5, 1996, pp. 557-562)。この様な中、抗うつ薬の作用発現に関してBlüherとde Montignyによって「5-HT亢進仮説」が提唱された (Trends in Pharmacological Sciences, 1994, vol. 15, pp. 220-226)。5-HT亢進仮説とは、「抗うつ薬の奏効機転は、終末部での5-HT放出亢進にある。」というもので、これまでの抗うつ薬は単回では5-HT放出をむしろ低下させ、連続投与によってはじめて5-HT放出増加させ、抗うつ効果が発現される。これらのことから、はじめから脳内の5-HT放出を促進する薬物は、即効性抗うつ薬となり得ることが期待される。すなわち、セロトニン再取り込み阻害作用と5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニスト作用を併せ持つ化合物は、抗うつ作用発現の速

い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえると考えられる。

【0006】

本発明の目的は、5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) 受容体のサブグループ、すなわちヒトを含む哺乳動物の中枢神経系における  $5\text{-HT}_{1A}$  受容体を選択的なアフィニティーを有し、同時にアンタゴニスト活性を示す化合物であり、かつ 5-HT の取込みを阻害する活性を有する化合物を見出すことにある。

すなわち、本発明は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬を提供することと、5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害 (OCD)、パニック障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常の治療に有用な化合物を提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】

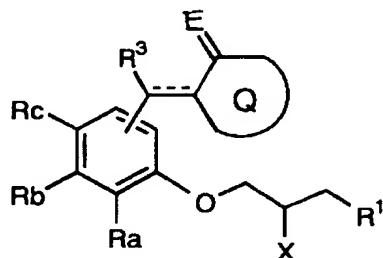
本発明者等は鋭意検討を行った結果、一般式 (I) により表される新規フェノキシプロピルアミン誘導体、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩がセロトニン再取り込み阻害作用と  $5\text{-HT}_{1A}$  アンタゴニスト作用を併せ持つことを見出し、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬になりうること、および 5-HT によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害 (OCD)、パニック障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常の治療に有用な薬剤となりうることを見出して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の通りである。

1. 一般式 (I)

【0008】

【化8】



【0009】

により表されるフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、各記号の定義は次の通りである。

実線と点線で表される結合は二重結合または単結合を示す。

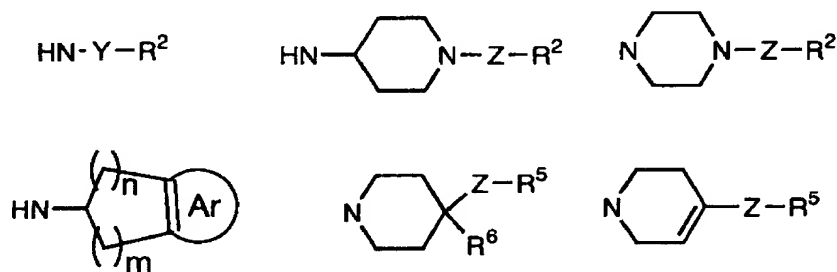
Eは酸素原子または硫黄原子を示す。

Xは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～8個のアルコキシ基またはアシルオキシ基を示す。

$R^1$  は、次の式で表される基を示す。

【0010】

【化9】



【0011】

(式中、Yは、置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルまたは枝分かれしていてもよい炭素数1～8個のアルキレンを示す。

m、nは、それぞれ独立に0、1または2を示す。

Ar は、置換基を有していてもよいアリール基を示す。

$R^2$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

$R^5$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す。

Z は、存在しないか、または  $CH_2$  を示す。

$R^6$  は、水素原子、ヒドロキシ基または炭素数 1～8 個のアルコキシ基を示す。  
。)

$R^3$  は水素原子、炭素数 1～18 個のアルキル基またはハロゲン原子を示す。

Q は、環中に 1～2 個の窒素原子または酸素原子を有する 4～7 員の複素環を示す。

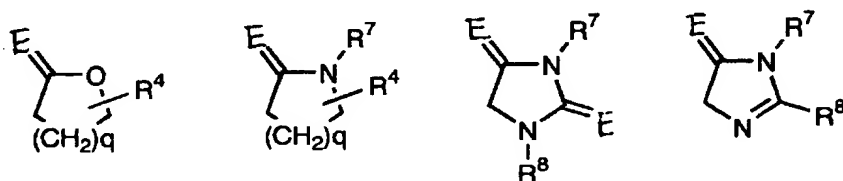
Ra, Rb, Rc は同一または異なって、それぞれ水素原子、炭素数 1～18 個のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1～8 個のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基またはアミノ基を示す。

2. 一般式 (I) において、各記号の定義が次の通りである前記 1 記載のフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

Q は、次の式で表される基を示す。

【0012】

【化10】



【0013】

(式中、E は酸素原子または硫黄原子を示す。q は 0、1、2 または 3 を示す。  
 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  は、同一または異なって、水素原子、炭素数 1～18 個のアルキル基、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアラ

キル基を示す。)

その他の記号の定義は前記 1 の通りである。

3. 一般式 (I) において、各記号の定義が次の通りである前記 1 記載のフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体およびその医薬上許容される塩またはそれらの水和物。

実線と点線で表される結合は二重結合を示す。

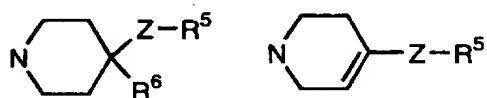
E は酸素原子または硫黄原子を示す。

X はヒドロキシ基を示す。

$R^1$  は、次の式で表される基を示す。

【0014】

【化 1 1】



【0015】

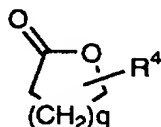
(式中、 $R^5$  は、置換基を有していてもよいフェニル基またはナフチル基を示す。Z は存在しない。 $R^6$  は水素を示す。)

$R^3$  は水素原子または炭素数 1 ~ 4 個のアルキル基を示す。

Q は、次の式で表される基を示す。

【0016】

【化 1 2】



【0017】

(式中、q は 1 を示す。 $R^4$  は、水素原子、炭素数 1 ~ 4 個のアルキル基を示す。)

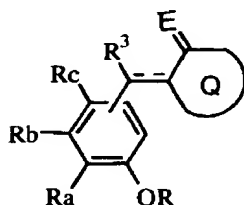
R a, R b, R c はいずれも水素原子を示す。

また、本発明は次の式で表される合成中間体も提供する。

一般式 (II)

【0 0 1 8】

【化 1 3】



【0 0 1 9】

により表される化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

上記式中、Rは水素、炭素数1～4のアルキル、アリルまたは2, 3-エポキシプロパン-1-イルを示す。その他の各記号の定義は前記の通りである。

【0 0 2 0】

【発明の実施の形態】

上記一般式 (I) における各基の具体例は次の通りである。

R<sup>1</sup> の Y における置換基を有していてもよい炭素数3～8個のシクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを示し、置換基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどの炭素数1～4個のアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどの炭素数1～8個のアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、水素などを示す。

R<sup>1</sup> の Y における枝分かれしてもよい炭素数1～8個のアルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1

ーメチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、3-エチルトリメチレンなどが挙げられ、エチレン、トリメチレンまたはテトラメチレンが好ましい。

【0021】

$Ar$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  における置換基を有していてもよいアリールとは、フェニル、ナフチルなどを示す。 $R^5$  においては、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）、4-クロロ-3-フルオロフェニル、3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルや3, 4-ジメチルフェニルが好ましい。

$R^2$ 、 $R^5$  における置換基を有していてもよい芳香族複素環基とはピリジル、フリル、チエニル、ピリミジニル、インドール-2-イル、ベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル、ベンゾ〔b〕フラン-2-イル、3, 4-メチレンジオキシフェニルなどを示す。これらの置換基とは、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素など）、ハロアルキル（フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、炭素数1~4個のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなど）、炭素数1~8個のアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなど）、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、炭素数1~4個のモノまたはジアルキルアミノ（メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノなど）、アシル（アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、炭素数2~6個のアルケニル（ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルなど）、炭素数2~6個のアルキニル（エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなど）、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、C1~C4アルキル-S(O)t-、フェニル-S(O)t-（tは0、1または2を示す。）、カルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル（N, N-ジメチルカルバモイル、N

、N-ジエチルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイルなど）から選ばれる1～3個を示す。

【0022】

X、 $R^6$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ における炭素数1～8個のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシを示し、炭素数1～4個のアルコキシ、特にメトキシが好ましい。

$R^3$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ におけるハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、フッ素が好ましい。

Xにおけるアシルオキシ基とは、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ベンゾイルオキシなどを示す。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ における炭素数1～18個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、炭素数1～4個のアルキル、特にメチル、エチルが好ましい。

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_c$ におけるアシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ベンゾイルなどを示し、特に炭素数2～3個のアシル基が好ましい。

$R^7$ 、 $R^8$ における置換基を有してもよいアラルキルとは、炭素数1～4個のアルキルにフェニル基が置換した基を示し、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、3-フェニルブチル、2-フェニルブチル、1-フェニルブチルなどを示し、ベンジルが好ましい。

【0023】

Xとしては、水素原子、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられ、特にヒドロキシが好ましい。

$R^1$  の具体例としては、

- 1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ、
- 4-フェニルシクロヘキシル-1-イルアミノ、
- インダノン-2-イルアミノ、
- 4-ヒドロキシ-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-イル、
- 4-ヒドロキシ-4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピペリジン-1-イル、
- 4-ベンジルピペリジン-1-イル、
- 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(4-ブロモベンジル)ピペリジン-1-イル、
- 4-フェニルピペリジン-1-イル、
- 4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(3-ブロモフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 【0024】
- 4-(2-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(2-ブロモフェニル)ピペリジン-1-イル、
- 4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル、

- 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (2, 3 - ジメチルフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (2, 3 - ジクロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 5 - ジクロロフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (1 - ナフチル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (2 - ナフチル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (ベンゾ [b] フラン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (インドール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル、
- 4 - (4 - フルオロベンジル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル
- 、
- 4 - (4 - クロロベンジル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、
- 4 - (4 - ブロモベンジル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、
- 4 - フェニル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、
- 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル
- 、

【 0 0 2 5 】

- 4 - (4 - クロロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、
- 4 - (4 - ブロモフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (4 - メトキシフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

,

4 - (4 - メチルフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (3 - クロロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (3 - フルオロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

,

4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (3 - ブロモフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (3 - メトキシフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

,

4 - (3 - メチルフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (2 - フルオロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

,

4 - (2 - クロロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (2 - ブロモフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (2 - メチルフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (2 - メトキシフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル

,

4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

【 0 0 2 6 】

4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル、

4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジ

ン-1-イル、

4-(2,3-ジメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2,3-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,5-ジメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,5-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,5-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2,6-ジメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(1-ナフチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(2-ナフチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、

4-(インドール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル  
などが挙げられる。

【0027】

R<sup>1</sup> としては

4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン-1-イル、  
 4-(1-ナフチル)ピペリジン-1-イル、  
 4-(2-ナフチル)ピペリジン-1-イル、  
 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル、  
 4-(3,4-ジメチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-(1-ナフチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-(2-ナフチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル、  
 などが特に好ましい。

【0028】

R<sup>3</sup>としては、水素原子、炭素数1~4個のアルキル(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)が好ましく、特に水素原子が好ましい。

Qの具体例としては、β-プロピオラクトン、γ-ブチロラクトン、5,5-ジメチル-γ-ブチロラクトン、γ-バレロラクトン、δ-バレロラクトン、6,6-ジメチル-δ-バレロラクトン、γ-カプロラクトン、ε-カプロラクトン、6,6-ジメチル-ε-カプロラクトン、2-アゼチジノン、2-ピロリジノン、δ-バレロラクタム、ε-カプロラクタム、ヒダントイン、3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オンなどが挙げられ、好ましくはγ-ブチロラクトン、δ-バレロラクトン、2-ピロリジノンなどが挙げられる。

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>としては環上に0から3個存在してもよく、水素原子、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、メトキシ、メチレンジオキシ、ヒドロキシ、アセチルなどが挙げられる。

【0029】

一般式(I)の好ましい化合物としては、

(6)(S)-5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)-1,3-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、

- (7) (S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (8) (R) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (9)  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (10) (S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ピペリジノ) - 2 - ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (11) (S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) ピペリジノ) - 2 - ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (12) (S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジノ) - 2 - ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (13) (S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) ピペリジノ) - 2 - ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (14) (S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 1 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン、
- (15) (S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\delta$  - バレロラクトン、
- (16) (S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - バレロラクトン、
- (19) (S) - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 2 - ピロリドン、
- (20) (R) - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 2 - ピロリドン、
- (22) (S) - 3 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 1 - メチル - 2 - ピロリドン

、および

(25) (S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン

から選ばれる化合物またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。番号は実施例番号を示す。

#### 【0030】

一般式 (I) の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）または有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など）との酸付加塩が挙げられる。

一般式 (I) の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式 (I) の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

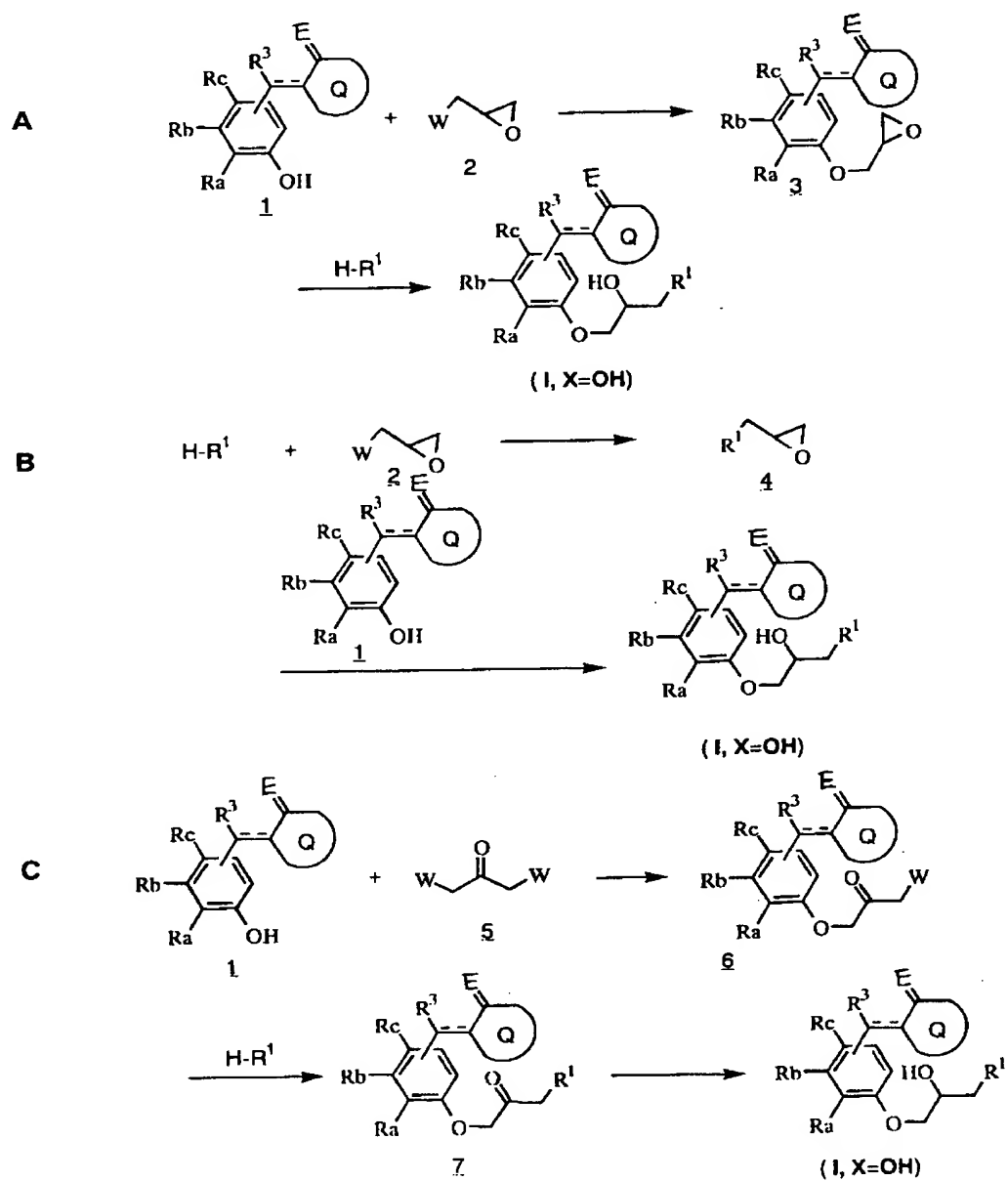
#### 【0031】

一般式 (I) の化合物および一般式 (I) に含まれる本発明化合物、ならびに中間体化合物は以下に示す方法によって合成することができる。なお、下記反応式における各記号は特に示さない限り前記と同義である。

一般式 (I) で表される化合物の一般的な合成法は多数知られており、以下にその代表的な反応式 A、B、C、D、E、F を示す。式中、記号 W は、有機合成における脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、メシレート、トシレート、ノシレート、トリフレートなどを表す。脱離基（または離核基）は有機合成の当業者に良く知られている。

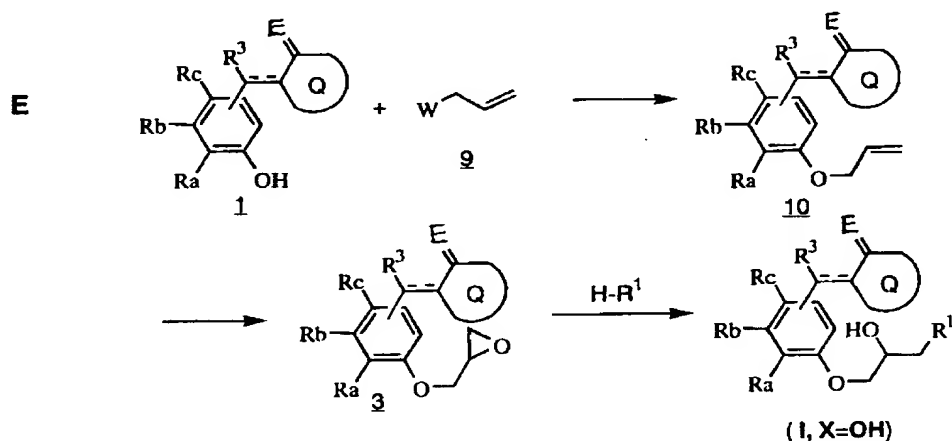
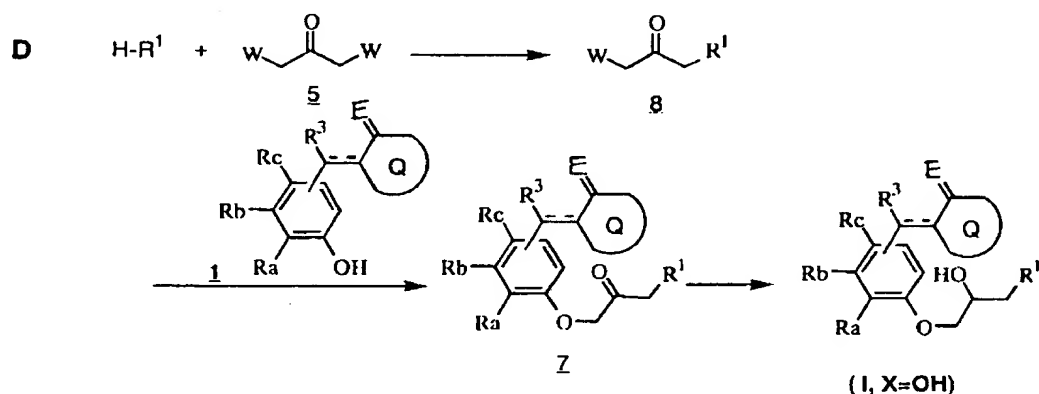
#### 【0032】

【化 14】



【0033】

【化 15】



【0034】

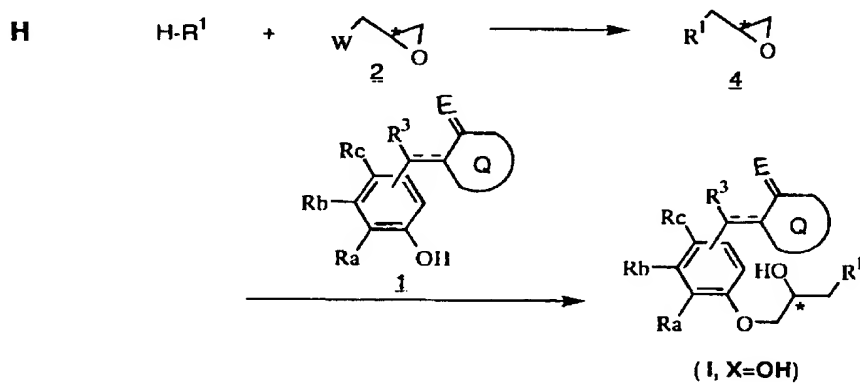
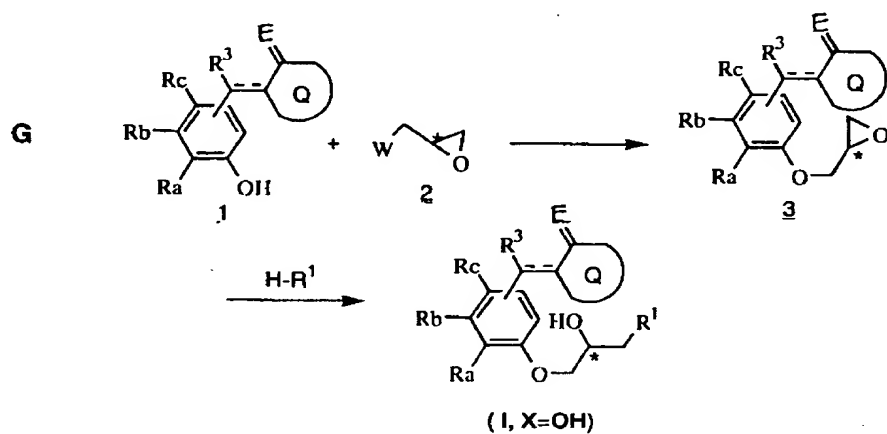
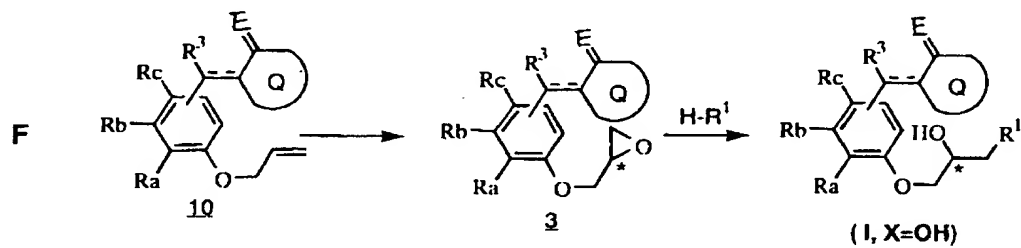
フェノール誘導体 (1) と、1 位に脱離基を有する 2, 3-エポキシプロパン類 (2) との反応に続く、 $H-R^1$  との反応による方法 (反応式 A)、 $H-R^1$  と、1 位に脱離基を有する 2, 3-エポキシプロパン類 (2) との反応に続く、フェノール誘導体 (1) との反応による方法 (反応式 B)、フェノール誘導体 (1) と、1, 3-位に脱離基あるいは離核基を持つ 2-プロパノン類 (5) との反応の後、 $H-R^1$  との反応を行い、得られる生成物 (7) を還元する方法 (反応式 C)、 $H-R^1$  と 1, 3-位に脱離基あるいは離核基を持つ 2-プロパノン類 (5) との反応の後、フェノール誘導体 (1) との反応を行い、得られる生成物 (7) を還元する方法 (反応式 D)、フェノール誘導体 (1) と 3-アリルブ

ロマイドのように、3位に脱離基あるいは離核基を持つアリル化合物(9)との反応で得られる生成物(10)のエポキシ化を行い、引き続き $H-R^1$ と反応させる方法(反応式E)などがあげられる。しかしながら、一般式(I)の化合物を合成するするための方法は、ここに挙げた方法以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。

特に、光学活性な一般式(I)の化合物( $X=OH$ )は、下記の反応式F、G、H、I、J、K、Lのようにして合成することができる。

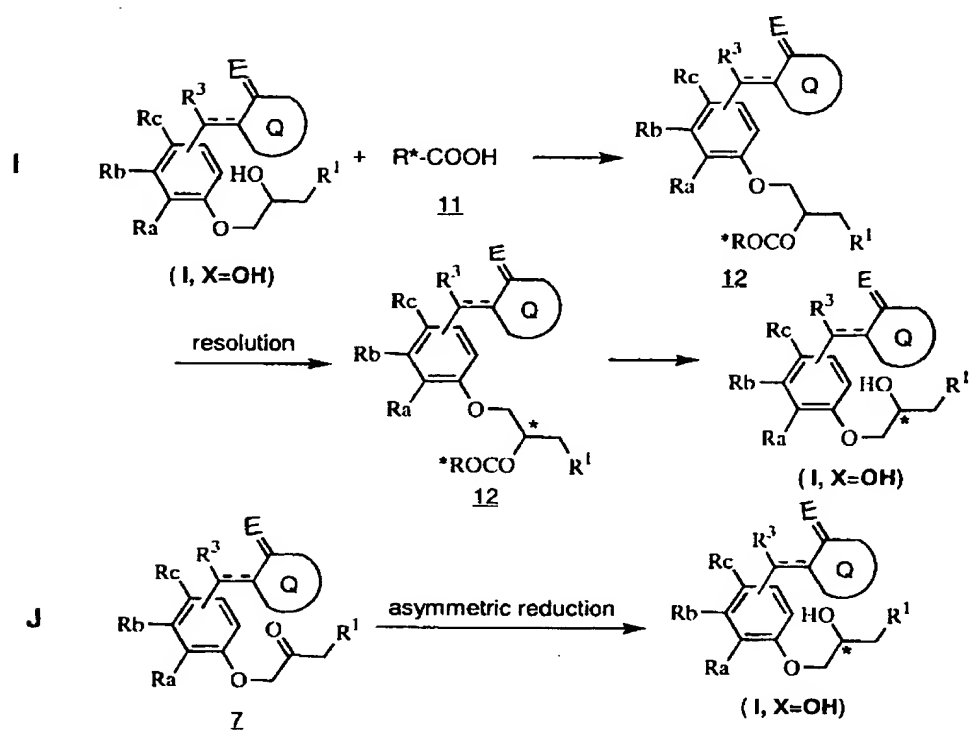
【0035】

【化 16】



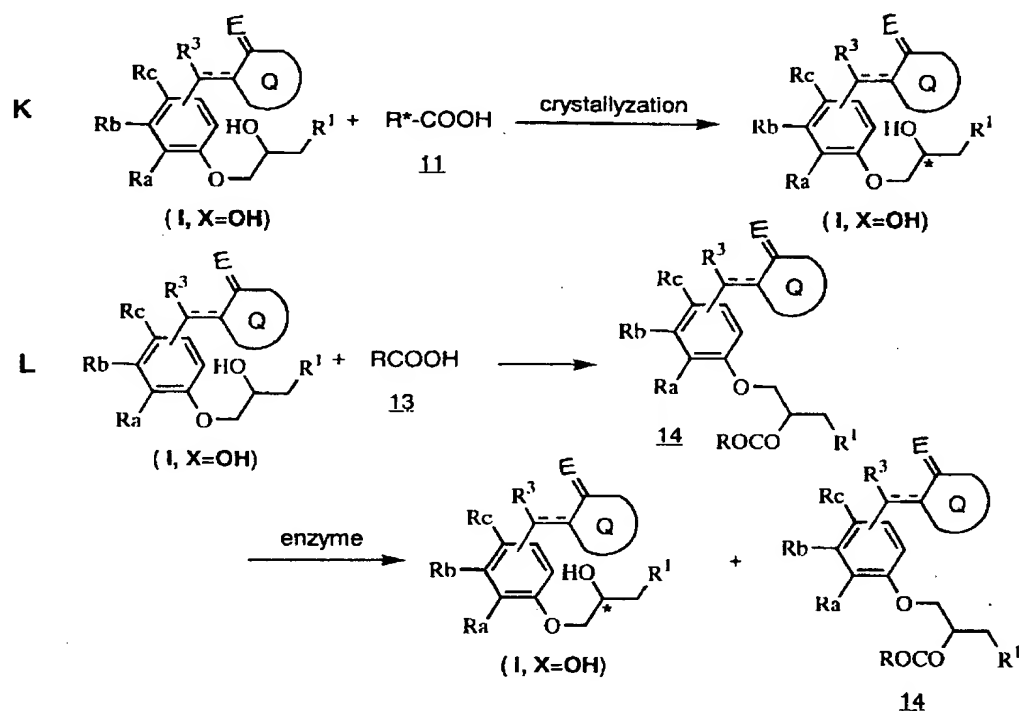
【0036】

【化 17】



【0037】

## 【化 18】



## 【0038】

上記式中、記号  $R^*$  は、光学活性なカルボン酸のカルボキシル基以外の部分を表す。

反応式 E で得られる中間体 (10) を光学活性な塩基や不斉リガンドを触媒量あるいは化学量論量用いて不斉エポキシ化を行い、得られた光学活性な中間体 (3) と  $H-R^1$  との反応による方法 (反応式 F)、フェノール誘導体 (1) と、1 位に脱離基を有する光学活性な 2, 3-エポキシプロパン誘導体 (2) との反応の後、 $H-R^1$  と反応させる方法 (反応式 G)、 $H-R^1$  と、1 位に脱離基を有する光学活性な 2, 3-エポキシプロパン誘導体 (2) との反応の後、フェノール誘導体 (1) と反応させる方法 (反応式 H)、式 (I) で表されるラセミ混合物を、光学活性なカルボン酸 (11) と縮合させ、光学活性なエステル (12) に変換した後、結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーなどにより、2 つのジアステレオマーを分割する方法 (反応式 I)、反応式 C および D で得られる中間体 (7) を、キラルなリガンドを用いて不斉還元する方法 (反応式 J)、式 (

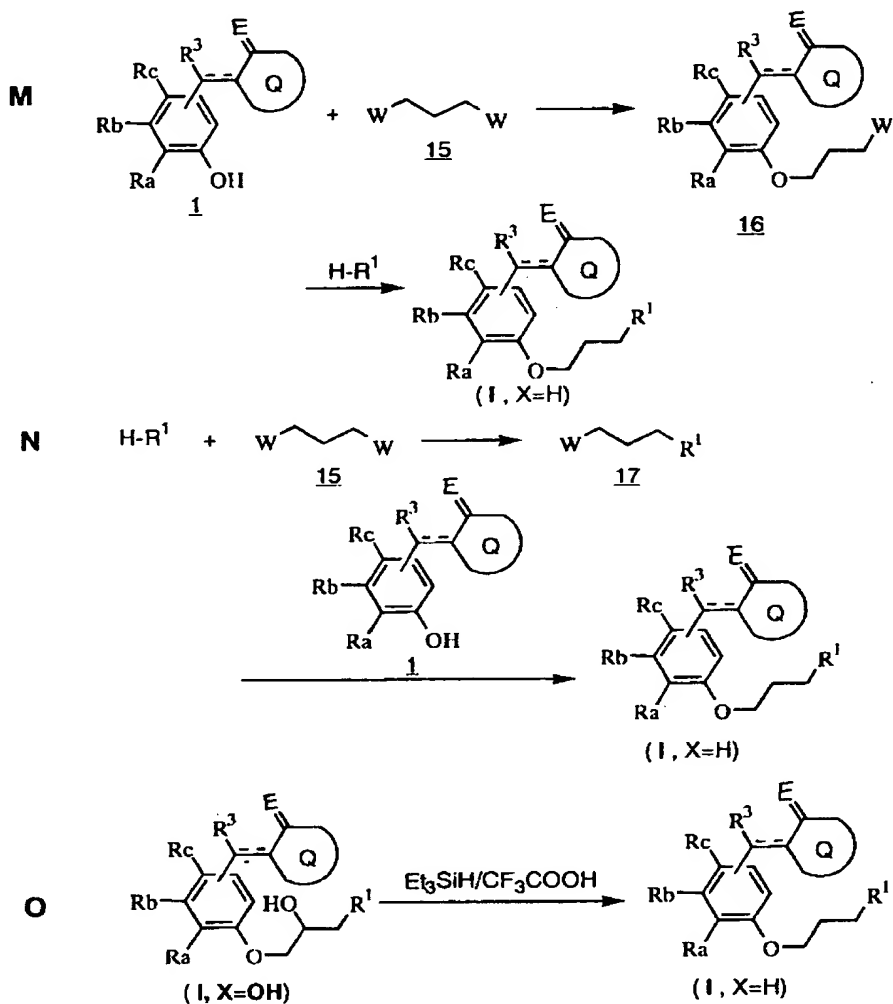
I) で表されるラセミ混合物と、光学活性なカルボン酸 (11) との間で塩を生成させることにより、結晶性の違いを利用して両異性体を分割する方法 (反応式 K)、式 (I) で表されるラセミ混合物を、カルボン酸と縮合反応により、いったんエステルとした後、酵素を用いてエナンチオ選択的にエステルを加水分解する方法 (反応式 L) などがあげられる。

しかしながら、光学活性な式 (I) の化合物を得るための方法は、ここに挙げた方法以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。

X が水素原子である一般式 (I) の化合物は、下記反応式 M、N、O のように合成することができる。

【0039】

【化 19】



【0040】

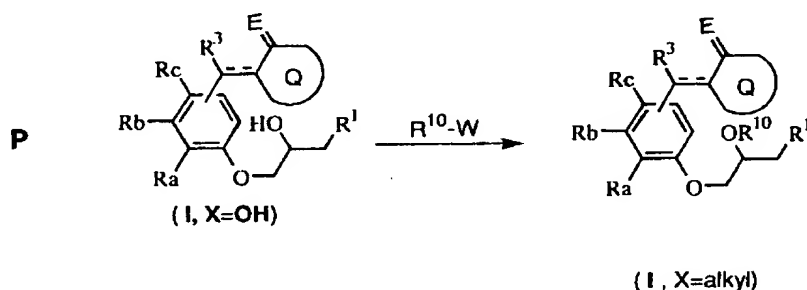
フェノール誘導体 (1) と 1, 3 位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体 (15) との反応により中間体 (16) を合成し、この中間体 (16) と  $H-R^1$  とを脱酸剤の存在下縮合させる方法 (反応式M) や、 $H-R^1$  と、1, 3 位に脱離基あるいは離核基を持つプロパン誘導体 (15) との反応により中間体 (17) を合成し、この中間体 (17) とフェノール誘導体 (1) とを脱酸剤の存在下縮合させる方法 (反応式N) 及び、式 (I, X=OH) で表される化合物のヒドロキシル基を還元する方法 (反応式O) などがあげられる。

また、一般式 (I) で表される化合物のうち、X=アルコキシの化合物は、反

応式Pのように、 $X=OH$ である一般式(I)の化合物から誘導することができる。

【0041】

【化20】



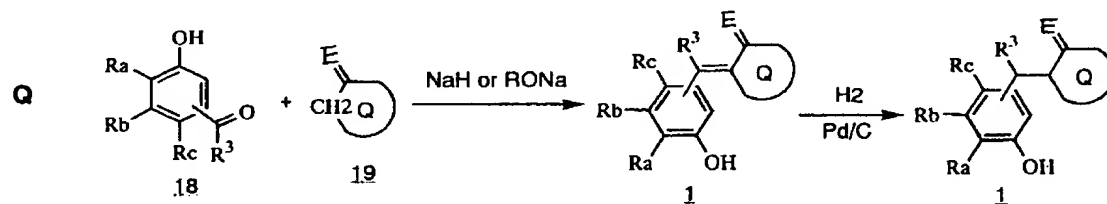
【0042】

記号 $R^{10}$ はアルキル基を示す。 $X=OH$ である一般式(I)の化合物のヒドロキシ基を、アルキル化することにより、 $X$ がアルコキシ基の化合物を合成することができる(反応式P)。

反応式A、B、D、E、G、H、M、Nで使用されるフェノール誘導体(1)は、反応式Qの方法によって合成が可能である。

【0043】

【化21】



【0044】

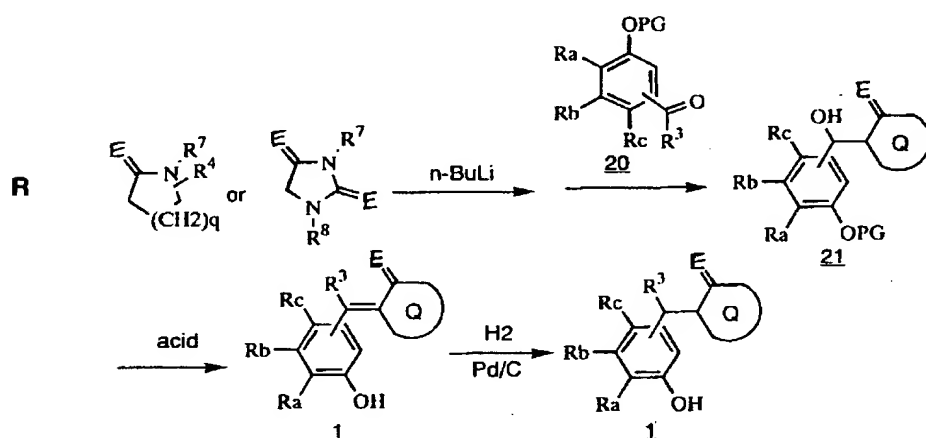
フェノール誘導体(1)は、フェノール誘導体(18)を、水素化ナトリウムやナトリウムアルコラートなどの塩基と共にカルボニル誘導体(19)と反応させることによってベンジリデン体(1)を合成することができる。さらにパラジ

ユーム炭素などの触媒の存在下還元することにより、ベンジル体(1)を合成することができる(反応式Q)。

また、 $R^7$  が水素以外の時、ラクタム誘導体およびヒダントインでは、フェノール誘導体(1)は、反応式Rの方法によっても合成が可能である。

【0045】

【化22】



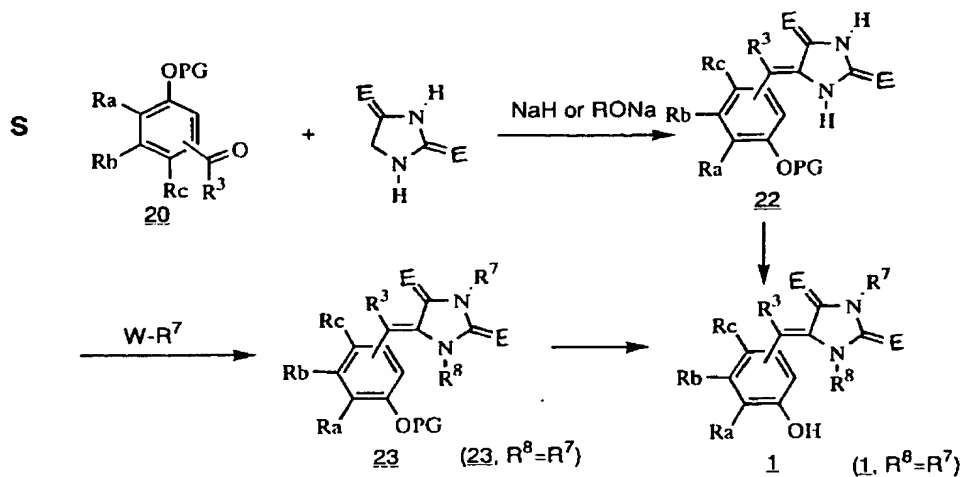
【0046】

$R^7$  が水素以外のラクタム誘導体およびヒダントインを  $n-BuLi$  などの有機リチウム試薬でリチエーション後、水酸基が保護されたフェノール誘導体(20)と反応させ、いったんベンジルアルコール体(21)にした後、酸で処理することにより、ベンジリデン体(1)を合成することができる。さらにパラジウム炭素などの触媒の存在下還元することにより、ベンジル体(1)を合成することができる(反応式R)。

$R^7$  と  $R^8$  が同一の置換基であるヒダントイン含有のフェノール誘導体(1)は、反応式Sの方法によっても合成が可能である。

【0047】

## 【化 23】



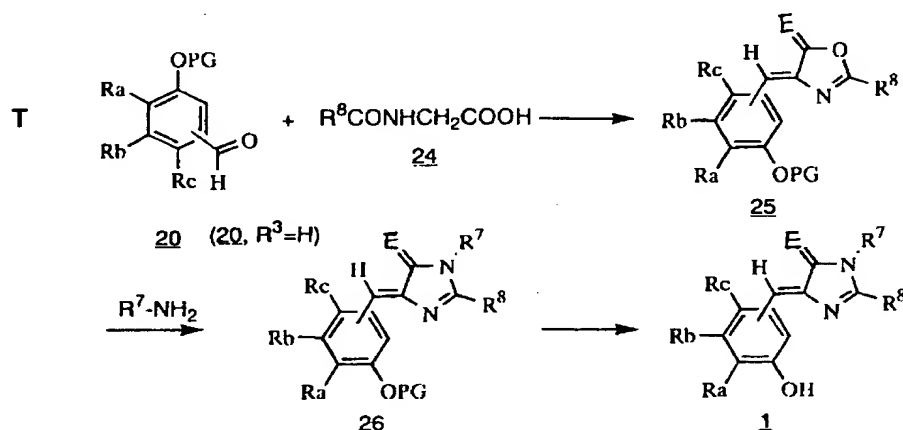
## 【0048】

ヒダントイン含有フェノール誘導体（1）は、水酸基が保護されたフェノール誘導体（20）を、水素化ナトリウムやナトリウムアルコラートなどの塩基と共にヒダントインと反応させることによってベンジリデン体（22）生成後、脱保護することによって $R^7$ と $R^8$ が水素のフェノール誘導体（1）を得ることが出来、さらに中間体（22）は離核基を持つ $W-R^7$ との反応により中間体（23）を合成し合成することができ、これを脱保護することによって $R^7$ と $R^8$ が同一のフェノール誘導体（1）を得ることが出来る（反応式S）。

3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン含有のフェノール誘導体（1）は、反応式Tの方法によっても合成が可能である。

## 【0049】

## 【化 24】



## 【0050】

3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン含有のフェノール誘導体 (1) は、水酸基が保護されたフェノール誘導体 (20) を、グリシン誘導体 (24) と反応させることによってベンジリデン体 (25) 生成後、対応するアミン  $R^7-NH_2$  と反応させることによって中間体 (26) を得ることができ、これを脱保護することによって3, 5-ジヒドロイミダゾール-4-オン含有のフェノール誘導体 (1) を得ることが出来る (反応式T)。

しかしながら、フェノール誘導体 (1) を得る方法は、ここに挙げた方法以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。

記号PGは、水酸基の求核性を隔離するための保護基を意味する。保護基としては、メトキシメチル基、ベンジル基、メチル基、アセチル基、メトキシエチル基などの有機合成化学者によく知られている水酸基の保護基を示す。

再度、これらの化合物を合成するための方法は、ここに挙げた以外にも合成化学者に多数知られており、従って、本化合物を得る手法はここに示した方法に限定されるものではない。

最終的に本発明の一般式 (I) に到るこれらの反応およびその適用は、有機化学合成の当業者によく知られたものである。条件および試薬を、記載されたものだけでなく、本発明化合物を含む特別な一般式 (I) の化合物を合成するための方法に適用するための改良は、合成化学者に知られている。より詳細に記載

するために、各合成例を実施例の項に記載する。

【0051】

上記のようにして得られる一般式 (I) の化合物は、 $5-HT_{1A}$  受容体に対し高い親和性を有し、且つ  $5-HT$  再取り込みの強い阻害作用も併せ持つことから、セロトニン作動性の神経伝達の機能障害に伴う疾病に対する有効な薬剤となる。

すなわち、本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また  $5-HT$  によって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害 (OCD)、パニック障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害 (PTSD)、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー (feeding disorders)、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常、ドラッグの濫用等、ヒトを含む哺乳類の治療においても有用である。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、哺乳類へ、薬学上許容される量の一般式 (I) の化合物又は薬学上許容されるその酸付加塩を全身投与することを含む。投与量は、各ケースに於いて、注意深く調整しなければならない、かつ年齢、体重、及び被検体の状態、投与ルート及び病気の性質及び重さを考慮して、一般に、非経口投与の場合には1日の投与量は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは  $0.1 \sim 1 \text{ mg/kg}$  であり、経口投与の場合には  $0.5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは  $1 \sim 5 \text{ mg/kg}$  である。投与は、経口、直腸及び非経口（例として、筋肉、静脈内、経皮及び皮下が挙げられる）投与を含む。

【0052】

本発明の化合物は、抗うつの目的で、単一の治療剤として、または他の治療剤との混合物として投与されても良い。治療上、これらは一般に、一般式 (I) の化合物の抗うつ量又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体からなる薬学的な組成物として与えられる。ユニット投与量あたり、約  $1 \sim 500 \text{ mg}$  の活性成分を与える薬学的な組成物が望ましく、従来からの方法により、錠剤、ロゼンジ（舐剤）、カプセル、粉末、水性または油性懸濁液、シロップ、エ

リキシル、及び水溶液として調製される。使用する薬学的な組成物の性質は、当然、目的の投与ルートに依る。例えば、経口組成物は、錠剤またはカプセルでもよく、結合剤（でんぷん等）及び湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）のような従来の賦形剤を含有していても良い。従来の薬学的なビヒクルを含む本化合物の溶液または懸濁液を、静脈注射用の水溶液又は筋肉注射用の油性懸濁液のような、非経口投与用に用いても良い。

#### 【実施例】

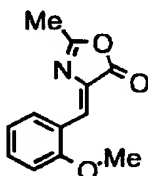
以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例、実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 【0053】

##### 原料合成例 1

4-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-4H-オキサゾール-5-オン

#### 【化25】



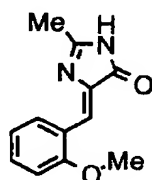
アニスアルデヒド 11.3 g、N-アセチルグリシン 9.8 g、酢酸ナトリウム 8.2 g を無水酢酸 200 ml に溶解し、100℃で10時間加熱した。冷却後、析出した黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 9.52 g を得た。融点 151-153℃

#### 【0054】

##### 実施例 1

3,5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン

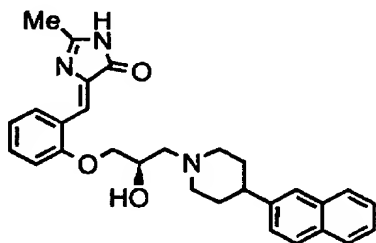
## 【化 26】



4-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-4H-オキサゾール-5-オン 2.4 g をエタノール 50 ml に溶解し、これにアンモニア水 20 ml と炭酸カリウム 3 g を加えて、80℃で10時間加熱した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、析出した黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 2 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.23 (s, 3H)、3.87 (s, 3H)、7.00 (t,  $J=7.8$ , 1H)、7.02 (d,  $J=8.3$ , 1H)、7.18 (s, 1H)、7.35 (t,  $J=7.8$ , 1H)、8.71 (d,  $J=8.3$ , 1H)

(S)-3,5-ジヒドロ-5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)ベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン

## 【化 27】



3,5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン 1.28 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、-40℃で攪拌しながら三臭化ホウ素 4.5 g を滴下した。その後氷冷下で2時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、3,5-ジヒドロ-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オンの赤色結晶 1 g を得た。このものと (S)-

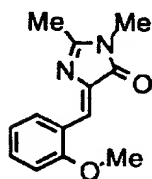
グリシジルノシレート 1.3 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.38 g を加え、50℃で2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 1.12 g を得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 15 ml に溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として表題化合物 0.23 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.91-2.20 (m, 4H)、2.45 (s, 3H)、2.90-3.05 (m, 4H)、3.16 (m, 1H)、3.54 (m, 2H)、4.17 (m, 2H)、4.31 (m, 1H)、5.01 (bs, 1H)、6.87 (t,  $J=7.8$ , 1H)、6.91 (d,  $J=8.3$ , 1H)、7.30 (s, 1H)、7.42-7.54 (m, 5H)、7.72 (s, 1H)、7.84 (m, 2H)、8.78 (d,  $J=8.3$ , 1H)

【0055】

## 実施例 2

3, 5-ジヒドロ-2, 3-ジメチル-5-(2-メトキシベンジリデン)イミダゾール-4-オン

【化 28】

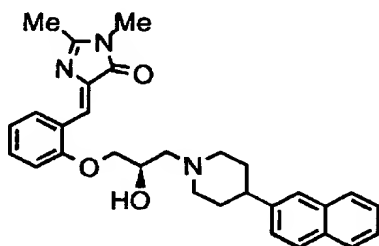


4-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-4H-オキサゾール-5-オン 5 g をエタノール 100 ml に溶解し、これにメチルアミン水溶液 20 ml と炭酸カリウム 7 g を加えて、80℃で7時間加熱した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、析出した黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 2 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.35 (s, 3H)、3.10 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)、7.00 (t,  $J=7.8$ , 1H)、7.05 (d,  $J$

= 8.3 (s, 1H)、7.33 (s, 1H)、7.39 (t, J=7.8, 1H)、  
8.73 (d, J=8.3, 1H)

(S)-3,5-ジヒドロ-2,3-ジメチル-5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)ベンジリデン)イミダゾール-4-オン

【化 29】



3,5-ジヒドロ-2,3-ジメチル-5-(2-メトキシベンジリデン)イミダゾール-4-オン 2 g をジクロロメタン 30 ml に溶解し、 $-40^{\circ}\text{C}$  で攪拌しながら三臭化ホウ素 2 ml を滴下した。その後氷冷下で 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、3,5-ジヒドロ-2,3-ジメチル-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)イミダゾール-4-オンの赤色結晶 1.72 g を得た。このものと (S)-グリシジルノシレート 2 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 2.2 g を加え、 $50^{\circ}\text{C}$  で 3 時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 2.27 g を得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状として、表題化合物 1.25 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.03-2.20 (m, 4H)、2.37 (s, 3H)、2.99 (m, 1H)、3.11 (s, 3H)、3.10-3.23 (m, 3H)、3.31 (m, 1H)、3.63 (m, 2H)、4.13 (m, 2H)、4.34 (m, 1H)、5.

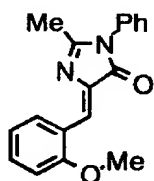
0.5 (bs, 1H)、7.06 (t, J=7.8, 1H)、7.12 (d, J=8.3, 1H)、7.38-7.52 (m, 6H)、7.74 (s, 1H)、7.88 (m, 2H)、8.78 (d, J=8.3, 1H)

【0056】

実施例 3

3, 5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-3-フェニルイミダゾール-4-オン

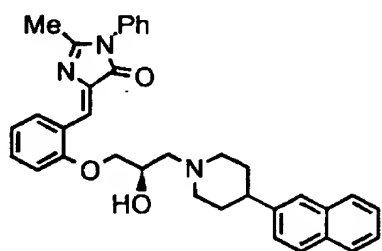
【化 30】



4-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-4H-オキサゾール-5-オン 5 g を酢酸 100 ml に溶解し、これにアニリン 2.33 g と酢酸ナトリウム 1.8 g を加えて、100℃で5時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、炭酸カリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製することで、黄色結晶として表題化合物 1.85 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.27 (s, 3H)、3.90 (s, 3H)、6.92 (d, J=8.3, 1H)、7.06 (t, J=7.8, 1H)、7.26 (m, 2H)、7.35-7.53 (m, 4H)、7.78 (s, 1H)、8.78 (d, J=8.3, 1H)

(S)-3, 5-ジヒドロ-5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフトレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)ベンジリデン)-2-メチル-3-フェニルイミダゾール-4-オン

## 【化 31】



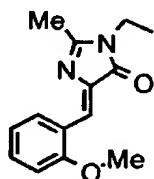
3, 5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-3-フェニルイミダゾール-4-オン 1. 85 g をジクロロメタン 30 ml に溶解し、-40℃で攪拌しながら三臭化ホウ素 2 ml を滴下した。その後氷冷下で 1 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、3, 5-ジヒドロ-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチル-3-フェニルイミダゾール-4-オンの赤色結晶 1. 76 g を得た。このものと (S)-グリシジルノシレート 1. 63 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1. 74 g を加え、50℃で 2 時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 2. 13 g を得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 20 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として、表題化合物 0. 45 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2. 09-2. 20 (m, 4 H)、2. 23 (s, 3 H)、3. 00 (m, 1 H)、3. 15-3. 29 (m, 3 H)、3. 37 (m, 1 H)、3. 66 (m, 2 H)、4. 14 (m, 2 H)、4. 39 (m, 1 H)、5. 02 (bs, 1 H)、7. 10 (t, J=7. 8, 1 H)、7. 14 (d, J=8. 3, 1 H)、7. 38-7. 56 (m, 10 H)、7. 73 (s, 1 H)、7. 88 (m, 3 H)、8. 84 (d, J=8. 3, 1 H)

## 【0057】

## 実施例 4

3-エチル-3, 5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン

【化 3 2】

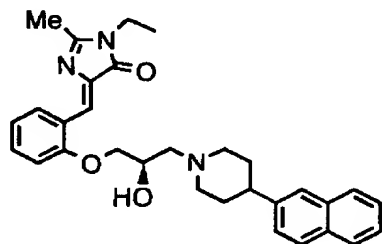


4-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-4H-オキサゾール-5-オン 5 g をエタノール 100 ml に溶解し、これにエチルアミン水溶液 15 ml と炭酸カリウム 7 g を加えて、80℃で5時間加熱した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、析出した黄色結晶を濾取することにより、表題化合物 1.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (t,  $J=7.3$ , 3H)、2.39 (s, 3H)、3.67 (q,  $J=7.3$ , 2H)、3.88 (s, 3H)、6.89 (d,  $J=8.3$ , 1H)、7.02 (t,  $J=7.8$ , 1H)、7.34 (t,  $J=7.8$ , 1H)、7.67 (s, 1H)、8.72 (d,  $J=8.3$ , 1H)

(S)-3-エチル-3, 5-ジヒドロ-5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)ベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン

【化 3 3】



3-エチル-3, 5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン 1.2 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、-40℃で攪拌しながら三臭化ホウ素 1.5 ml を滴下した。その後氷冷下で1時間

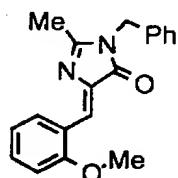
攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、3-エチル-3, 5-ジヒドロ-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オンの赤色結晶 1 g を得た。このものと (S)-グリシジルノシレート 1.3 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.38 g を加え、50℃で2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体 1.02 g を得た。この油状成績体と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール 10 ml に溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として、表題化合物 0.52 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DM SO-d<sub>6</sub>) δ: 1.27 (t, J=7.3, 3H)、2.03-2.20 (m, 4H)、2.42 (s, 3H)、2.99 (m, 1H)、3.68 (q, J=7.3, 2H)、3.10-3.23 (m, 3H)、3.31 (m, 1H)、3.63 (m, 2H)、4.13 (m, 2H)、4.34 (m, 1H)、5.05 (bs, 1H)、7.06 (t, J=7.8, 1H)、7.12 (d, J=8.3, 1H)、7.38-7.52 (m, 6H)、7.74 (s, 1H)、7.88 (m, 2H)、8.78 (d, J=8.3, 1H)

【0058】

# 実施例 5

3-ベンジル-3, 5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン

【化 34】

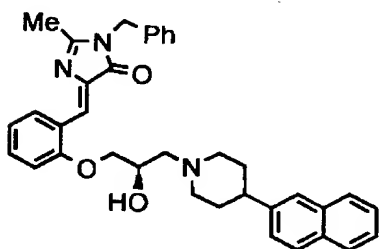


4-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチル-4H-オキサゾール-5-

オン 5 g を酢酸 50 ml に溶解し、これにベンジルアミン 2.68 g と酢酸ナトリウム 2 g を加えて、100℃で2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、炭酸カリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製することで、黄色結晶として表題化合物 1.38 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.25 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)、4.83 (s, 2H)、6.90 (d, J=8.3, 1H)、7.02 (t, J=7.8, 1H)、7.22-7.35 (m, 6H)、7.77 (s, 1H)、8.73 (d, J=8.3, 1H)

(S)-3-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピルオキシ)ベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン

【化35】



3-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5-(2-メトキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オン 1.38 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、-40℃で攪拌しながら三臭化ホウ素 1.3 ml を滴下した。その後氷冷下で1時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、3-ベンジル-3,5-ジヒドロ-5-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-メチルイミダゾール-4-オンの赤色結晶 1.14 g を得た。このものと (S)-グリシジルノシレート 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.1 g を加え、50℃で2時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、油状成績体

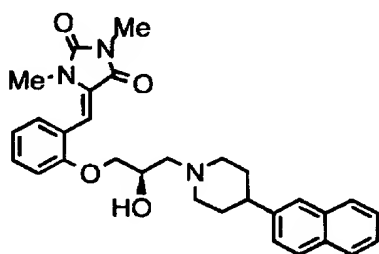
1. 05 gを得た。この油状成績体と4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジンをメタノール10 mlに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製することで油状物として、表題化合物0.25 gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.09-2.20 (m, 4H)、2.23 (s, 3H)、3.00 (m, 1H)、3.15-3.29 (m, 3H)、3.37 (m, 1H)、3.66 (m, 2H)、4.14 (m, 2H)、4.39 (m, 1H)、4.89 (s, 2H)、5.02 (bs, 1H)、7.12 (t,  $J=7.8$ , 1H)、7.15 (d,  $J=8.3$ , 1H)、7.40-7.58 (m, 10H)、7.75 (s, 1H)、7.85 (m, 3H)、8.85 (d,  $J=8.3$ , 1H)

【0059】

#### 実施例6

(S)-5-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)-1,3-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化36】



2-メトキシメチルオキシベンズアルデヒド10 gとヒダントイン8.2 gをピペリジン20 mlに溶解し、これにベンジルアミン2.68 gと酢酸ナトリウム2 gを加えて、130℃で5時間加熱した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し反応濃縮液10 gを得た。ここへジメチルホルムアミド100 ml、炭酸カリウム13.5 gを加え、さらにヨウ化メチル3.7 mlを加えた後、40℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、

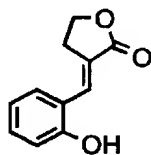
水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン）にて精製することで油状成績体 6.2 g を得た。この油状成績物中に酢酸 50 ml および水 50 ml を加え、1 時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を水にあけクロロホルム／メタノールにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し油状成績体 6.0 g を得た。ここへジメチルホルムアミド 60 ml、炭酸カリウム 10.7 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 6.7 g を加えた後、50℃にて 2 時間加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮することで油状生成物を 2.4 g を得た。この油状物 1.0 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 0.9 g をメタノール 30 ml に溶解し、3 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで油状成績体を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85-1.95 (m, 4H)、2.16 (m, 1H)、2.47-2.70 (m, 3H)、2.94 (s, 3H) 2.99 (bs, 1H)、3.13 (s, 3H)、3.20 (bs, 1H)、4.01-4.13 (m, 3H)、6.63-6.99 (m, 2H)、7.15 (d, 1H, =7.4)、7.28-7.44 (m, 6H)、7.64 (s, 1H)、7.77 (m, 2H)

【0060】

#### 実施例 7

α-(2'-ヒドロキシベンジリデン)-γ-ブチロラクトン

【化 37】

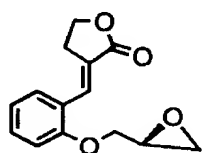


サリシルアルデヒド 293 g、γ-ブチロラクトン 413 g をトルエン 2.4 l に溶解させ、氷-食塩の氷浴で 3℃以下に冷却した。ここへ 20 分間でナトリ

ウムメトキシド 324 g を加えた。このとき反応溶液の温度は 24℃ まで上昇した。室温で 3 時間攪拌後、60-65℃ で 45 分間加熱攪拌した。再び氷浴で冷却し 10% の硫酸 2.5 l を滴下した。得られた白色懸濁溶液を濾取し、水洗乾燥後、表題化合物 324 g を得た。融点 162-164℃

(S)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン

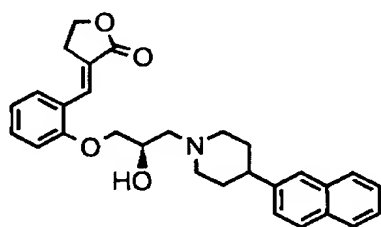
【化 38】



$\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 60 g にジメチルホルムアミド 600 ml、炭酸カリウム 87 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 82 g を加えた後、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し得られた結晶を酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 55 g を得た。融点 68-70℃

(S)- $\alpha$ -(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン

【化 39】



(S)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 50 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 43 g をエタノール 500 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた結晶を濾取した。この結晶をアセトニトリルから一回、

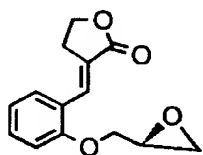
酢酸エチル／エタノールから1回再結晶することにより表題化合物を50g得た。  
融点138-140℃。

【0061】

実施例8

(R)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン

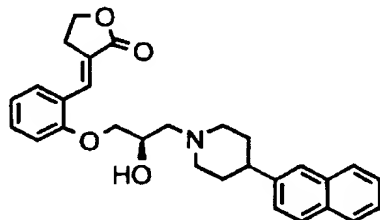
【化40】



$\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン11gにジメチルホルムアミド100ml、炭酸カリウム20gを加え、さらに(R)-グリシジルノシレート15gを加えた後、50℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮することで表題化合物を10gを結晶として得た。融点135-137℃

(R)- $\alpha$ -(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 1/4水和物

【化41】



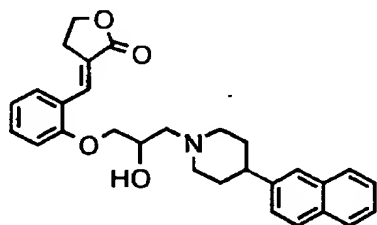
(R)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン2.7gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン2.5gを用いメタノール50ml中、実施例7と同様に反応を行うことで表題化合物2.4gを得た。融点136-138℃。

【0062】

実施例 9

$\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン

【化 4 2】



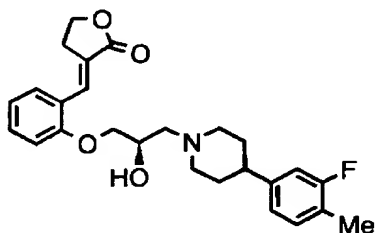
$\alpha$  - (2' - ヒドロキシベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン 3 g にジメチルホルムアミド 30 ml、炭酸カリウム 4.4 g を加え、さらにラセミのグリシジルトシレート 3.4 g を加えた後、50℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮することで油状の表題化合物 3.2 g を得た。このうち、0.4 g をメタノールを溶媒として用い、実施例 7 と同様、4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 0.5 g と反応させることにより表題化合物を得た。融点 127 - 128℃。

【0063】

実施例 10

(S) -  $\alpha$  - (2 - (3 - (4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ピペリジノ) - 2 - ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン  
1 / 10 水和物

【化 4 3】



(S) -  $\alpha$  - (2' - (2, 3 - エポキシプロパン - 1 - イルオキシ) ベンジ

リデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン 1.0 g と 4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル) ピペリジン 0.8 g を用いメタノール 50 ml 中、実施例 7 と同様に反応を行うことで表題化合物 1.24 g を得た。融点 131-133℃。

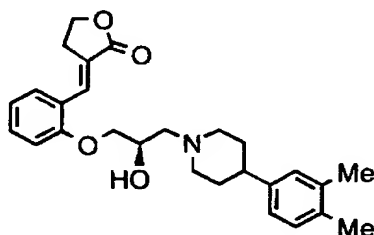
【0064】

実施例 11

(S)- $\alpha$ -(2-(3-(4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 1/5

水和物

【化 44】



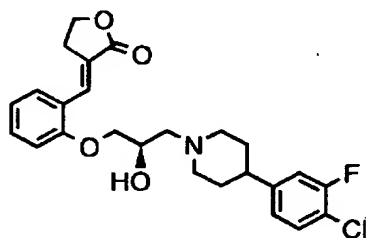
(S)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 1.0 g と 4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン 0.8 g を用いメタノール 50 ml 中、実施例 7 と同様に反応を行うことで表題化合物 0.61 g を得た。融点 125-126℃

【0065】

実施例 12

(S)- $\alpha$ -(2-(3-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 1/2 水和物

【化 4 5】



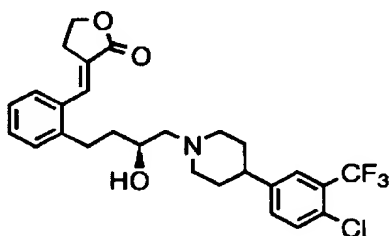
(S)-α-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジリデン)-γ-ブチロラクトン 1.0 g と 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン 0.8 g を用いメタノール 50 ml 中、実施例 7 と同様に反応を行うことで表題化合物 0.58 g を得た。融点 114-115℃

【0066】

実施例 13

(S)-α-(2-(3-(4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジノ)-2-ヒドロキシプロピルオキシ)ベンジリデン)-γ-ブチロラクトン 塩酸塩 1水和物

【化 4 6】



(S)-α-(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジリデン)-γ-ブチロラクトン 1.0 g と 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン 0.8 g を用いメタノール 50 ml 中、実施例 7 と同様に反応を行い、得られた油状物をメタノール/塩酸で処理することで表題化合物 0.45 g を得た。融点 172-174℃

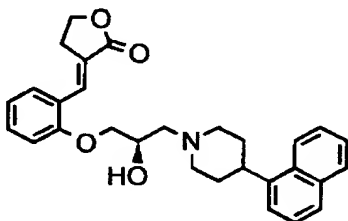
【0067】

実施例 14

(S)-α-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-1-イル)ピ

ペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$ -ブチロラクトン p-トルエ  
ンスルホン酸塩

【化 47】



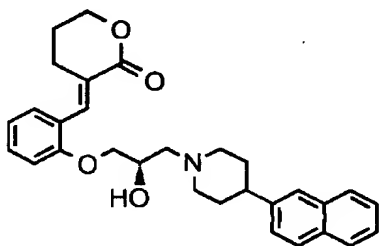
(S)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジ  
リデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 5.8g と 4-(ナフタレン-1-イル)ピペリ  
ジン 5.0g を用いメタノール 100ml 中、実施例 7 と同様に反応を行い、得  
られた油状物を酢酸エチル/p-トルエンスルホン酸で処理することで表題化合  
物 7.8g を得た。融点 119-121°C

【0068】

実施例 15

(S)- $\alpha$ -(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピ  
ペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)- $\delta$ -バレロラクトン 1/5 水和  
物

【化 48】



サリシルアルデヒド 15.2g、 $\delta$ -バレロラクトン 25g をトルエン 150  
ml に溶解させ、実施例 7 と同様の方法で油状の  $\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジ  
リデン)- $\delta$ -バレロラクトン 7.0g を得た。ここへジメチルホルムアミド 7  
0ml、炭酸カリウム 9.5g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 8

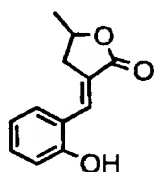
9 gを加えた後、40℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで油状の表題化合物7.8 gを得た。この生成物1.0 gと4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン1.0 gを用いメタノール50 ml中、実施例7と同様に反応を行い、得られた油状物を酢酸エチルから再結晶することで表題化合物0.38 gを得た。融点142-144℃

【0069】

実施例 16

$\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジリデン)- $\gamma$ -バレロラクトン

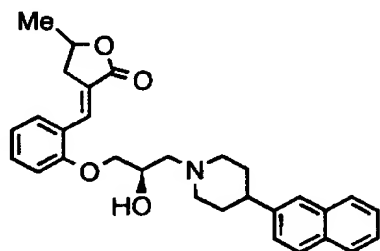
【化49】



サリシルアルデヒド15.2 g、 $\gamma$ -バレロラクトン25 gをトルエン150 mlに溶解させ、実施例7と同様の方法で表題化合物17 gを得た。融点112-114℃

(S)- $\alpha$ -(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -バレロラクトン 1/5水和物

【化50】



$\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジリデン)- $\gamma$ -バレロラクトン7 gにジメチルホルムアミド70 ml、炭酸カリウム9.5 gを加え、さらに(S)-グリシジ

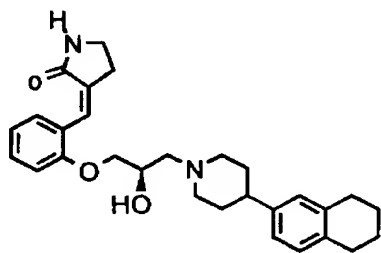
ルノシレート 8.9 g を加えた後、40℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで油状物 7.5 g を得た。この生成物 1.0 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.0 g を用いメタノール 50 ml 中、実施例 7 と同様に反応を行い、油状物の表題化合物 0.8 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (d, 3H, J=6.3), 1.83-2.00 (m, 4H), 2.24 (t, 1H, J=11.2), 2.48-2.60 (m, 1H), 2.62-2.82 (m, 4H), 3.02 (d, 1H, J=12.2), 3.20 (d, 1H, J=12.2), 3.30 (dd, 1H, J=5.4, 11.7), 4.00-4.23 (m, 3H), 4.68-4.73 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=8.3), 8.00 (s, 1H)

【0070】

## 実施例 17

(S)-3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)-2-ピロリドン 1/4 水和物

【化 51】



テトラヒドロフラン 100 ml に水素化ナトリウム 16 g を懸濁させ、ここへ N-アセチルピロリドン 25 g および o-アニスアルデヒド 26.8 g のテトラヒドロフラン 100 ml に溶解したものを氷冷下滴下した。反応終了後水にあげ、塩酸で酸性にした後、酢酸エチルにて抽出し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後溶媒を減圧下留去することで油状の 3-(2'-メトキシベ

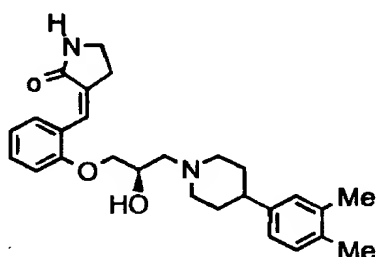
ンジリデン) - 2-ピロリドン 4.7 g を得た。この油状物質を塩化メチレン 60 ml に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素で脱メチル化することで 3-(2'-ヒドロキシベンジリデン) - 2-ピロリドン 4.0 g を黄色結晶として得た。この結晶 1.5 g に、ジメチルホルムアミド 50 ml、炭酸カリウム 2.2 g を加え、さらに (S) - グリシジルノシレート 2.3 g を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥することで油状化合物 1.8 g を得た。この油状物質 0.5 g と、4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.5 g をメタノール中、実施例 7 と同様の方法で反応させることで表題化合物 0.4 g を得た。融点 157-159℃

【0071】

実施例 18

(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - (3, 4-ジメチルフェニル) ピペリジノ) - 2-ヒドロキシプロピルオキシ) ベンジリデン) - 2-ピロリドン 1/4 水和物

【化 52】



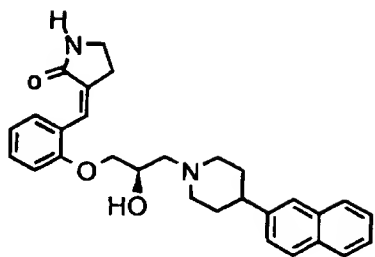
4-(3, 4-ジメチルフェニル) ピペリジン 0.5 g を用い、実施例 17 と同様の方法で反応させることで表題化合物 0.52 g を得た。融点 156-158℃

【0072】

実施例 19

(S) - 3 - (2 - (2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) - 2-ピロリドン

【化 53】

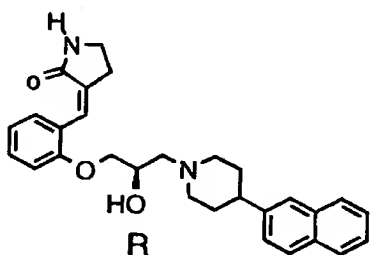


4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.5 g を用い、実施例 17 と同様の  
方法で反応させることで表題化合物 0.40 g を得た。融点 172-174℃  
【0073】

実施例 20

(R)-3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピ  
ペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -2-ピロリドン

【化 54】



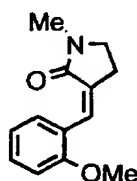
(R)-グリシジルノシレートおよび 4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジ  
ンを用い、実施例 17 と同様の方法により表題化合物 0.55 g を得た。融点 1  
88-190℃

【0074】

実施例 21

3-(2'-メトキシベンジリデン) -1-メチル-2-ピロリドン

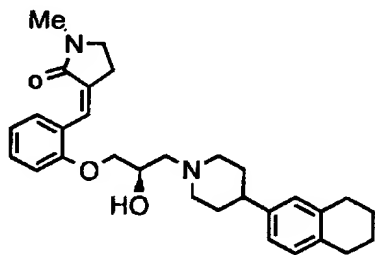
## 【化 55】



実施例 17 で得られる中間体 3-(2'-メトキシベンジリデン)-2-ピロリドン 5.0 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム 0.99 g を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。再び氷冷下のもとでヨウ化メチル 1.72 ml を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで表題化合物 3.6 g を結晶として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.00 (m, 5H)、3.46 (t, 2H)、3.85 (s, 3H)、6.91 (d, 1H)、6.96 (t, 1H)、7.20-7.30 (m, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.70 (m, 1H)

(S)-3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)-1-メチル-2-ピロリドン 2 塩酸塩

## 【化 56】



3-(2'-メトキシベンジリデン)-1-メチル-2-ピロリドン 3.6 g を塩化メチレン 50 ml に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素 12.7 g を用いて脱メチル化することにより白色結晶 3.0 g を得た。この結晶 1.6 g をジメチルホルムアミド 50 ml、炭酸カリウム 2.2 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 2.3 g を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し

たのち、水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥することで油状化合物 2.1 g を得た。この油状物質 1.0 g とと、4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ピペリジン 0.5 g をメタノール中、実施例 17 と同様の方法で反応させることで油状の表題化合物が得られた。この油状化合物を塩酸/メタノールで処理することで表題化合物 0.026 g を得た。融点 227-230℃

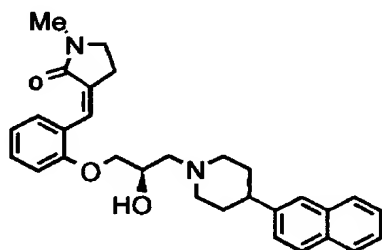
【0075】

#### 実施例 22

(S)-3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン)-1-メチル-2-ピロリドン 2

塩酸塩

【化 57】



4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジン 1.0 g を用い、実施例 17 と同様の方法で反応させることで表題化合物 0.33 g を得た。融点 136-139℃

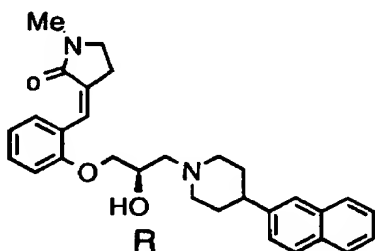
【0076】

#### 実施例 23

(R)-3-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン)-1-メチル-2-ピロリドン 1

塩酸塩 1 水和物

【化 58】



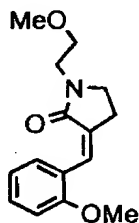
(R) - グリシジルノシレートおよび 4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 0.6 g を用い、実施例 17 と同様の方法により表題化合物 0.40 g を得た。融点 127 - 129℃

【0077】

実施例 24

3 - (2' - メトキシベンジリデン) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 2 - ピロリドン

【化 59】



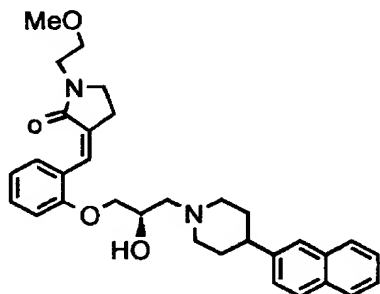
実施例 17 で得られる中間体 3 - (2' - メトキシベンジリデン) - 2 - ピロリドン 5.0 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム 0.99 g を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。再び氷冷下のもとで 2 - メトキシエチルクロライド 2.3 ml を加え、室温で 1 時間、70℃ で 1 時間攪拌した。冷却後、反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで油状の表題化合物 2.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.98 - 3.02 (m, 2H)、3.37 - 3.39 (m, 2H)、3.42 - 3.65 (m, 4H)、3.81 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、6.87 - 6.98 (m, 2H)、7.22 (t, 1

H)、7.29 (d、1H)、7.71 (bs、1H)

(S)-3-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)-1-(2-メトキシエチル)-2-ピロリドン 塩酸塩

【化60】



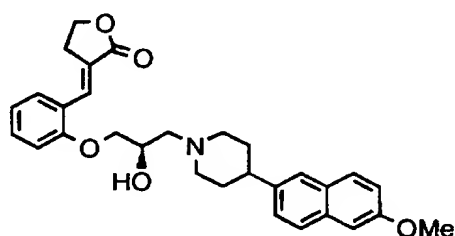
3-(2'-メトキシベンジリデン)-1-(2-メトキシエチル)-2-ピロリドン2.8gを塩化メチレン30mlに溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素8.7gを用いて脱メチル化することにより油状物1.68gを得た。この油状物にジメチルホルムアミド50ml、炭酸カリウム2.2gを加え、さらに(S)-グリシジルノシレート2.3gを加え、室温にて1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥することで油状化合物0.8gを得た。この油状物質1.0gおよび4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン0.8gをメタノール中、実施例17と同様の方法で反応させることで油状の表題化合物が得られた。この油状化合物を塩酸/メタノールで処理することで表題化合物0.075gを得た。融点25.4-25.7℃。

【0078】

実施例25

(S)- $\alpha$ -(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(6-メトキシナフタレン)-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン

## 【化 61】



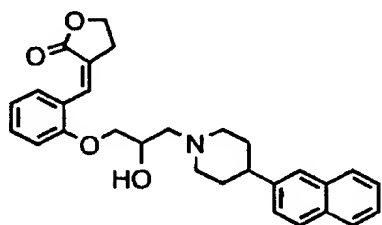
(S) -  $\alpha$  - (2' - (2, 3 - エポキシプロパン - 1 - イルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン 1. 2 g と 4 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピペリジン 1. 2 g をメタノール 50 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 1. 0 g を得た。融点 148 - 150 °C

## 【0079】

## 実施例 26

(Z) - (S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン

## 【化 62】



(S) -  $\alpha$  - (2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) ピペリジノ) プロピルオキシ) ベンジリデン) -  $\gamma$  - ブチロラクトン 2. 0 g をエタノール 300 ml に溶かし、太陽光に 6 時間さらした。溶媒を減圧下濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより表題化合物 0. 3 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1. 81 - 2. 05 (m, 4 H)、2. 17 - 2. 25 (m, 1 H)

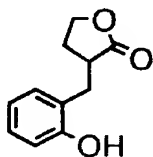
、2.50-2.80 (m, 4H)、3.06 (d, 1H, J=10.7)、3.15 (dt, 2H, J=2.0, 5.4)、3.24 (d, 1H, J=10.7)、4.00-4.05 (m, 2H)、4.18-4.28 (m, 1H)、4.40 (t, 2H, J=7.3)、6.90 (d, 1H, J=8.3)、6.97 (t, 1H, J=7.5)、7.30-7.558 (m, 4H)、7.66 (s, 1H)、7.70-7.88 (m, 3H)、7.90 (d, 1H, J=7.8)

【0080】

実施例 27

$\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジル)- $\gamma$ -ブチロラクトン

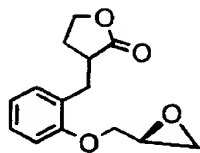
【化63】



$\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン 5.0 g をエタノール 400 ml に溶解し、10% Pd-C 0.5 g を加えて、50 気圧で 6 時間還元を行った。反応液を濾過し、有機溶媒を濃縮することで表題化合物 5.0 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.05-2.20 (m, 1H)、2.12-2.39 (m, 1H)、2.92-2.97 (m, 1H)、2.97-3.01 (m, 1H)、3.05-3.20 (m, 1H)、4.18-4.23 (m, 1H)、4.28-4.38 (m, 1H)、6.80-6.92 (m, 2H)、7.05-7.20 (m, 2H)

(2S)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジル)- $\gamma$ -ブチロラクトン

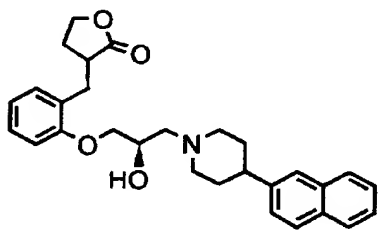
【化 6 4】



$\alpha$ -(2'-ヒドロキシベンジル)- $\gamma$ -ブチロラクトン 5.0 g にジメチルホルムアミド 100 ml、炭酸カリウム 10 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 6 g を加えた後、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮することで表題化合物 6.1 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.90-2.05 (m, 1H)、2.06-2.30 (m, 1H)、2.62-3.00 (m, 5H)、3.28-3.40 (m, 2H)、3.92-4.00 (m, 1H)、4.06-4.20 (m, 1H)、4.22-4.38 (m, 1H)、6.82-6.90 (m, 1H)、6.91-6.98 (m, 1H)、7.03-7.18 (m, 2H)

(2S)- $\alpha$ -(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジル)- $\gamma$ -ブチロラクトン

【化 65】



(2S)- $\alpha$ -(2'-(2,3-エポキシプロパン-1-イルオキシ)ベンジル)- $\gamma$ -ブチロラクトン 1.5 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.5 g をメタノール 50 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた油成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより表題化合物 1.3 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.80-2.00 (m, 5H)、2.10-2.22 (m, 1H)、2.48-2.58 (bs, 1H)、2.60-2.78 (m, 4H)、2.98-3.05 (m, 1H)、3.07-3.09 (d, 1H)、3.37-3.40 (m, 1H)、4.00-4.04 (m, 2H)、4.06-4.23 (m, 2H)、4.25-4.32 (m, 1H)、6.80-6.92 (m, 2H)、7.15-7.20 (m, 1H)、7.22-7.25 (m,

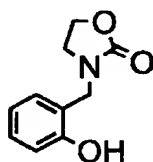
1 H)、7.37-7.43 (m, 3 H)、7.66 (s, 1 H)、7.77-7.82 (m, 3 H)

【0081】

実施例 28

N-(2'-ヒドロキシベンジル)-2-オキサゾリドン

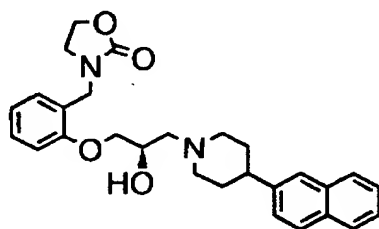
【化 66】



2-オキサゾリドン 3.0 g をジメチルホルムアミド 120 ml に溶解し、氷冷水素化ナトリウム 2.5 g を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、再℃氷下で 2-メトキシベンジルクロライド 6.5 g を加えた。60℃ に加熱し 1 時間攪拌し、室温に戻した後氷水に投入した。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機溶媒を減圧下濃縮し 8.0 g の油状物を得た。ここへ塩化メチレン 100 を加え、-78℃ で攪拌しながら三臭化ホウ素 9 ml を滴下した。その後氷冷下で 2 時間攪拌し、反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、表題化合物 5.5 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.43 (t, 2 H, J=8.3)、3.82 (s, 3 H)、4.28 (t, 2 H, J=8.3)、4.42 (s, 2 H)、6.81-6.97 (m, 2 H)、7.24-7.30 (m, 2 H)

(S)-N-(2-(2-ヒドロキシ-3-(4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジノ)プロピルオキシ)ベンジル)-2-オキサゾリドン

## 【化 67】



N-(2'-ヒドロキシベンジル)-2-オキサゾリドン 5. 0 g にジメチルホルムアミド 100 ml、炭酸カリウム 10 g を加え、さらに (S)-グリシジルノシレート 6 g を加えた後、室温にて 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮したのち、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥の後、減圧濃縮し、残査をヘキサンで洗浄することで油状物 6.0 g を得た。この油状物 1.5 g と 4-(ナフタレン-2-イル)ピペリジン 1.5 g をメタノール 50 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた油成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することにより表題化合物 2.7 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.80-2.00 (m, 4H)、2.20-2.25 (m, 1H)、2.32-2.40 (bs, 1H)、2.58-2.75 (m, 3H)、3.10 (t, 2H,  $J=9.7$ )、3.39 (t, 2H,  $J=8.3$ )、3.91-3.98 (m, 1H)、4.04-4.10 (m, 1H)、4.17-4.15 (m, 3H)、4.42-4.60 (m, 2H)、6.82-6.95 (m, 2H)、7.19-7.30 (m, 1H)、7.31-7.38 (m, 1H)、7.39-7.50 (m, 3H)、7.65 (s, 1H)、7.77-7.82 (m, 3H)

## 【0082】

## 製剤処方例 1

本発明化合物のうち一般式 (I) で表される化合物 50 mg を乳糖 98 mg とトウモロコシデンプン 45 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3 mg と練合機中で十分に練合する。練合物を 200 メッシュの櫛に通し、50℃で乾燥し、さ

らに 24 メッシュの櫛に通す。タルク 3 mg およびステアリン酸マグネシウム 1 mg と混合し、直径 9 mm の杵を用いて重量 200 mg の錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

【0083】

# 実験例 1 : 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合試験

M. D. Hall らの方法 (J. Neurochem. 44, 1685-1696 (1985)) に準じて試験を行った。

凍結保存しておいたラット海馬を湿重量の 20 倍容の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中でホモジナイズし、ホモジネートを 500 × g で 10 分間遠心した。その上清を 40000 × g で 10 分間遠心し、沈渣を 37℃ で 10 分間インキュベートした後、40000 × g で 10 分間遠心した。さらに、沈渣に 20 倍容の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズし、再度 40000 × g で 10 分間遠心した。沈渣に 100 倍容の 1 mM MnCl<sub>2</sub> を含む 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズしたものを膜液とした。96 well のプレートに 25 ml の被験物質溶液を加え、25 ml の (<sup>3</sup>H) - 8-OH-DPAT 溶液 (最終濃度 2 nM) を加え、37℃ でプレインキュベーションしておいた膜液を 0.45 ml 加えて、37℃ で 12 分間インキュベーションした。終了後、反応液を GF/B ガラスフィルターで濾過し、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) で 5 回フィルターを洗浄した。フィルターに残った放射能を Top Count にて測定した。全結合測定用には 0.005 N 塩酸 25 ml を、また非特異的結合測定用には 25 ml の WAY-100635 (最終濃度 1 M) を被験物質の代わりに加えたものを用いた。なお、全結合または非特異的結合の測定は quadruplicate、被験物質の測定は duplicate で行った。

IC<sub>50</sub> 値を 2 点補補間法を用いて算出し、それぞれの試験の K<sub>d</sub> 値から下記の式を用いて K<sub>i</sub> 値を計算した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + C / K_d)$$

IC<sub>50</sub> : 50% 結合阻害濃度、C : リガンドの濃度

【0084】

## 実験例2: 5-HTトランスポーター結合試験

H a b e r t, E. らの方法 (Eur. J. Pharmacol., 118; 107-114 (1985)) に準じて試験を行った。

ラット大脳皮質を氷冷した50 mmol/L Tris-HCl緩衝液 (pH 7.4) 中でポリトロンでホモジナイズする。1000×g、10分、4℃の遠心操作を行い、上清を別の遠心管に移す。40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、沈渣に50 mmol/L Tris-HCl緩衝液 (pH 7.4) を加え懸濁する。37℃で10分インキュベート後、40000×g、20分、4℃の遠心操作を行い、120 mmol/L NaCl、5 mmol/L KClを含む50 mmol/L Tris-HCl緩衝液 (pH 7.4) に懸濁する。(脳湿重量の100倍に希釈) これを膜液とした。結合阻害試験には終濃度0.2 nmol/Lに調製した(<sup>3</sup>H)パロキセチンと25℃で90分間プラスチック試験管内で反応させる。全結合としては溶媒を、非特異的結合には終濃度10 μmol/Lのフルボキサミンを用いる。セルハーベスタを用い、0.1%ポリエチレンイミン処理したGF/Bガラスフィルターに濾過して反応終了させ、氷冷した50 mmol/L Tris-HCl緩衝液 (pH 7.4) 3 mLで3回洗浄する。β plateにて放射能活性を測定した。

実験例1、2の結果、本発明化合物の5-HT<sub>1A</sub>受容体結合試験および5-HTトランスポーター結合試験に対する両K<sub>i</sub>値は、0.1~100 nM以下を示した。

【0085】

## 実験例3: 体温低下拮抗作用

8-OH-DPATによる体温低下に対する被検化合物の拮抗作用より、被検化合物の脳内移行性を証明すると共に、被検化合物が5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してアゴニストとして作用するのか、アンタゴニストとして作用するのかを判別した。ddY系雄性マウスの直腸温を、デジタル式サーミスター温度計 (KN-91、夏目製作所) を用い測定した (前値)。その後、被検化合物を経口あるいは非経口投与し、一定時間後に8-OH-DPAT 1 mg/kgを皮下投与し、30分後に直腸温 (後値) を測定した。

実験例3の結果、本発明化合物は、0.1～100mg/kgの経口投与によって、8-OH-DPATで引き起こされる体温低下に拮抗することにより、5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してアンタゴニストであり、またこのことから本発明化合物のバイオアベイラビリティおよび脳内移行性が優れていることが示唆された。

【0086】

#### 実験例4：強制水泳試験

被験物質をddY系雄性マウスに経口あるいは非経口投与し、一定時間後にマウスを水槽内（材質：塩化ビニール、色：黒、内径：10cm、高さ：25cm、水深：15cm、水温：25℃）に入れ、6分間のテスト試行を行った。動物の動きを水槽の真上に設置したCCDカメラを介してビデオに記録し、画像解析システム／強制水泳解析プログラム（（株）ニューロサイエンス：Video image motion analyzer (AXIS series)／(TARGET/7M)）を用いて、水泳開始2～6分の4分間の無動時間の解析を行った。

実験例4の結果、従来のSSRIが作用発現に数日かかるのに対し、本発明化合物は、単回の0.1～100mg/kg経口投与によって、有意に無動時間を短縮させた。このことより、本発明化合物は従来のSSRIに比べ、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬と成りえることが示唆された。

【0087】

#### 【発明の効果】

本発明化合物は、抗うつ作用発現の速い、いわゆる即効性抗うつ薬として有用であり、また5-HTによって仲介される中枢神経系の疾患、たとえば精神分裂病、不安神経症、脅迫性障害（OCD）、パニック障害、拒食症、過食症、夜尿症、小児多動症、外傷性ストレス障害（PTSD）、老年痴呆、片頭痛、脳卒中、アルツハイマー病、認知障害、高血圧症、胃腸障害、フィーディングディスオーダー（feeding disorders）、体温調節異常および性的異常、疼痛の治療ならびに心脈管系における異常、ドラッグの濫用等の治療においても有用である。

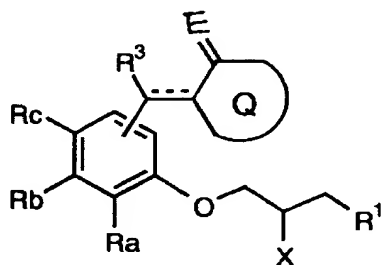
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対し高い親和性と5-HT再取り込みの阻害作用を併せ持ち、抗うつ作用発現の速い抗うつ薬等を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式

【化1】



(式中、各記号の定義は明細書中に記載した通りである。)

により表されるフェノキシプロピルアミン化合物、その光学活性体またはその医薬上許容される塩およびそれらの水和物。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006725]

- |          |                     |
|----------|---------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月15日         |
| [変更理由]   | 新規登録                |
| 住 所      | 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 |
| 氏 名      | 吉富製薬株式会社            |
|          |                     |
| 2. 変更年月日 | 2000年 4月 1日         |
| [変更理由]   | 名称変更                |
| 住 所      | 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 |
| 氏 名      | ウェルファイド株式会社         |
|          |                     |
| 3. 変更年月日 | 2001年10月 1日         |
| [変更理由]   | 名称変更                |
| 住 所      | 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 |
| 氏 名      | 三菱ウェルファーマ株式会社       |
|          |                     |
| 4. 変更年月日 | 2001年10月 1日         |
| [変更理由]   | 住所変更                |
| 住 所      | 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号 |
| 氏 名      | 三菱ウェルファーマ株式会社       |